

Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Baden
(Chefarzt: Prof. Dr. H. K. VON RECHENBERG)

Ochronose

(Beobachtungen in einer Familie)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Heilkunde der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Dieter Siegenthaler

von Winterthur und Langnau (Bern)

1965

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. med. O. GSELL

Tag der Promotion: 16. März 1965

Sonderdruck

aus Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 158, S. 582—600 (1965)

Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York

Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Baden
(Chefarzt: Prof. Dr. H. K. v. RECHENBERG)

Ochronose
(Beobachtungen in einer Familie)

Von

DIETER SIEGENTHALER

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. März 1965)



Die Alkaptonurie ist eine hereditäre Störung im intermediären Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin, die zum klinischen Bild der Ochronose mit typischen Pigmentablagerungen und Gelenkveränderungen führt. Sie ist schon seit mehr als 100 Jahren bekannt, gibt aber immer wieder Anlaß zu neuen Forschungen.

Wir hatten Gelegenheit, einen Fall von Ochronose zu untersuchen, woraus ein klinisch-diagnostischer Beitrag zur Kenntnis dieser Krankheit sowie eine genealogische Studie resultierten¹.

Kasuistik

Herr Mario S., geb. 1908 in Soglio, Bergell GR.

Persönliche Anamnese. Der zur Zeit der Untersuchung 55jährige Patient bemerkte mit etwa 20 Jahren eine schwärzliche Verfärbung des Urins. Die medizinische Diagnose einer Alkaptonurie wurde mit dem Auftreten von Pigmentationen an den Skleren um 1936 gestellt. Drei Jahre später registrierte man Pigmenteinlagerungen in der Haut der Handflächen. Zu dieser Zeit war der Patient beschwerdefrei und leistungsfähig. 1944 stellten sich Schulterschmerzen ein. 1945 konnte HANHART bereits eine deutliche Einschränkung der Beweglichkeit im Schultergelenk feststellen, er beurteilte den Befund als einen leichten Fall von Ochronose. 1951 begannen Rückenschmerzen im Lumbalbereich, nacheinander folgten dann Schmerzen in den Knien, den Hüftgelenken und neuerdings auch in den Ellbogen und Sprunggelenken. Verschont blieben die Hand-, Finger- und Zehengelenke. Physikalische Therapie in Form von Fangopackungen und Bädern hatte jeweils nur vorübergehenden Erfolg. Verschiedene Medikamente halfen wenig gegen die zeitweise recht starken Schmerzen mit Ausnahme von Prednison, das in Dosen von 5–10 mg sporadisch genommen wurde. Der Patient gibt an, deutlich kleiner geworden zu sein.

Seit einem Jahr leidet er unter Druckgefühl im rechten Oberbauch nach dem Essen. Einige Male sind akute Koliken durch Essen von Fett oder Ei ausgelöst worden.

Die Einweisung in das Städtische Krankenhaus erfolgte zur Durchuntersuchung und allfälliger Therapie.

¹ Erwähnt durch E. HANHART in: Beiträge zu einer humangenetischen Geographie, *Analecta Genetica* (Collana di monografie diretta da L. Gedda), 1, 165 (1954).

Befund am 14. 11. 63. Der kleine, magere Patient ist durch seine Gelenkveränderungen stark behindert. Er geht am Stock. Er kann infolge Flexionsausfall in den Hüftgelenken nicht richtig sitzen. Der Allgemeinzustand ist sonst gut. Bei der ersten Betrachtung fallen sofort Pigmenteinlagerungen auf: Braunschwarze, linsengroße, leicht erhabene Flecken an den Skleren beidseits der Corneae im Lidspaltenbereich, entsprechend dem Ansatzpunkt der Musculi recti. Nadelstichgroße, schwarze Punkte am Cornealrand nasal und temporal (Abb. 1). Die Pigmenteinlagerungen der Haut sind blauschwarz. Im Gesicht sind sie punktförmig disseminiert und mischen sich in die übrige, dunkle Gesichtsfarbe. An den Händen sind sie flächig über Thenar und Hypothenar, sowie an den Greifflächen von Daumen und Zeigefinger verteilt (Abb. 2). Die oto-rhinolaryngologische Untersuchung zeigt weitere Pigmentlokalisationen: Das Trommelfell ist braun verfärbt. An Ohrmuschel, Nasenseptum, Larynx und Trachea schimmern braunschwarz gefärbte Knorpelteile durch.



Abb. 1. Pigmenteinlagerungen in Sklera und Cornea

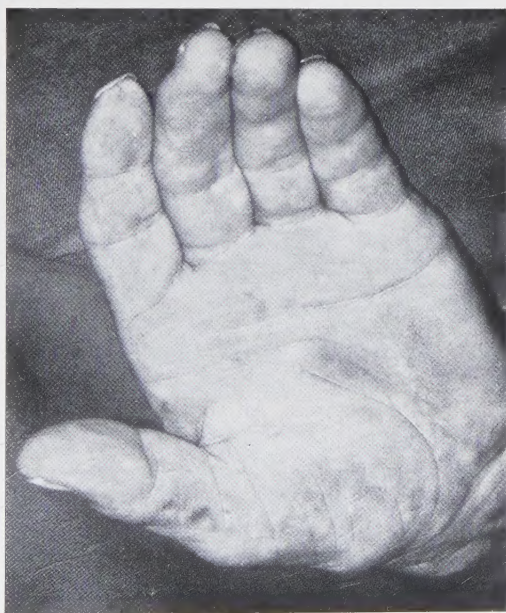


Abb. 2. Pigmentverteilung an den Händen

Die Wirbelsäule ist in ihrer Beweglichkeit allseitig stark eingeschränkt (Kinn-Sternumabstand bis maximal 13 cm, Verlängerung des Abstandes der lumbalen Dornfortsätze beim Bücken von 10 auf 10,5 cm, Finger-Boden-Abstand beim Bücken 45 cm). Brustkyphose verstärkt. Die großen Gelenke (Schulter-, Ellbogen-,

Hüft-, Knie- und Sprunggelenke) zeigen Veränderungen entsprechend einer starken Arthrosis deformans mit plumper Deformierung der Konturen, Verbreiterung der Gelenkkörper und starker, vorwiegend mechanisch, weniger durch Schmerz bedingter Beweglichkeitseinschränkung. Im rechten Hüftgelenk z. B. besteht noch eine Beuge-Streck-Bewegungsbreite von 15°. Bei Bewegung ist an den Gelenken Knirschen spürbar. Hand-, Finger- und Zehengelenke sind, soweit klinisch beurteilbar, nicht betroffen.

Das Herz ist von unauffälliger Größe und Form. Spitzenstoß deutlich spürbar im 5. Intercostalraum an regulärer Stelle. Herzaktion regelmäßig, Töne unauffällig. Mittellautes, konstantes Systolicum mit Maximum über dem Erbschen Punkt, auch über der Herzbasis hörbar, keine Ausstrahlung in die Carotiden. Blutdruck 145/70 mm Hg.

Bei der Rectaluntersuchung wurde in der Prostata ein erbsgroßes Konkrement getastet.

Die übrigen klinischen Befunde waren ohne Bedeutung.

Röntgenbefunde

Wirbelsäule: Formänderung durch verstärkte Brustkyphose und doppelt S-förmige Skoliose. Diffuse Osteoporose der Wirbelkörper, Sklerosierung der Grund- und Deckplatten, ventrale und laterale Randzacken. Die Zwischenwirbelräume sind allgemein hochgradig verschmälert und enthalten kalkdichte Einlagerungen, die zusammen mit den sklerosierten Abschlußplatten der Wirbelkörper ein 3schichtiges Bild ergeben. In einzelnen Segmenten der Brustwirbelsäule sind partielle knöcherne Überbrückungen der Zwischenwirbelräume zu erkennen. Die Gelenkflächen der Intervertebralgelenke sind verdichtet (Abb. 3 u. 4).

Die Befunde an den großen Gelenken können zusammengefaßt beschrieben werden: Verschmälierung der Gelenkspalten, Sklerosierung der unregelmäßigen, deformierten Gelenkflächen und große Randwulstbildungen, kalkdichte Schatten in der Gelenkkapsel, in Bändern und Sehenansätzen. An den Schultergelenken, etwas weniger deutlich an Hüftgelenkkopf und Talus, fällt eine regelmäßige Reihe subchondraler Cysten auf. Freie Gelenkkörper der Kniegelenke (Abb. 5 u. 6). Als besondere Befunde sind die Protrusio acetabuli beider Hüftgelenke und die scharf begrenzten Cysten in Humeruskopf und distalem Femurschaft zu erwähnen (Abb. 6 u. 7).

Das Cholecystogramm zeigt bei deutlicher Darstellung der Gallenwege eine fehlende Kontrastfüllung der Gallenblase. Konkremeente sind nicht erkennbar.

Ein weiterer Röntgenbefund ist der Nachweis von kalkdichten Prostatakonkrementen.

Laboratoriumsuntersuchungen

Urin. Der frische Urin ist unauffällig. Innerhalb Stunden nimmt er beim Stehenlassen eine schwarz-braune Farbe an. Dieser Vorgang wird durch Zusatz von Lauge stark beschleunigt. Nach 24 Std finden sich im Sediment und an der Oberfläche einzelne, feine, schwarze Flocken.

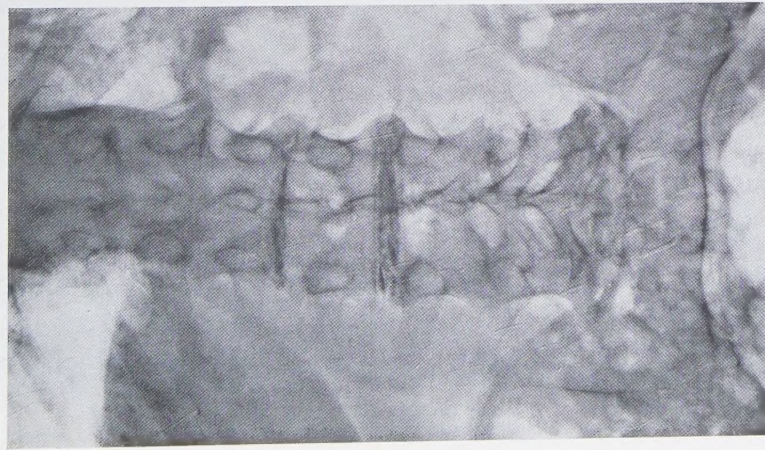


Abb. 3 Lendenwirbelsäule a.p.

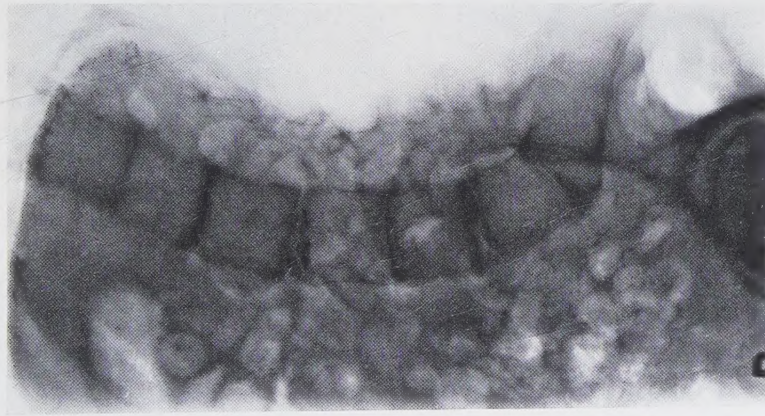


Abb. 4. Lendenwirbelsäule seitlich



Abb. 5. Linkes Schultergelenk a.p.

Eiweiß und Zucker negativ, normales Sediment. Verschiedene Teste zum qualitativen Homogentisinsäurenachweis (siehe hinten) waren

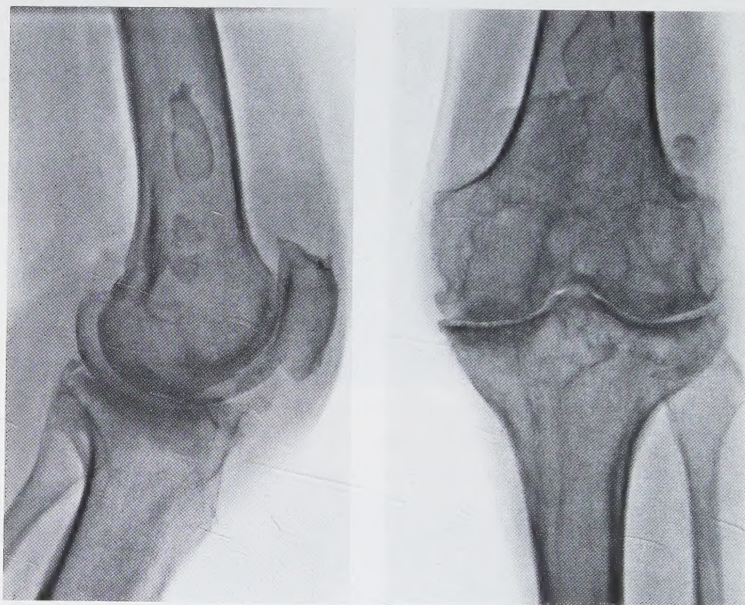


Abb. 6. Linkes Kniegelenk seitlich und a.p.

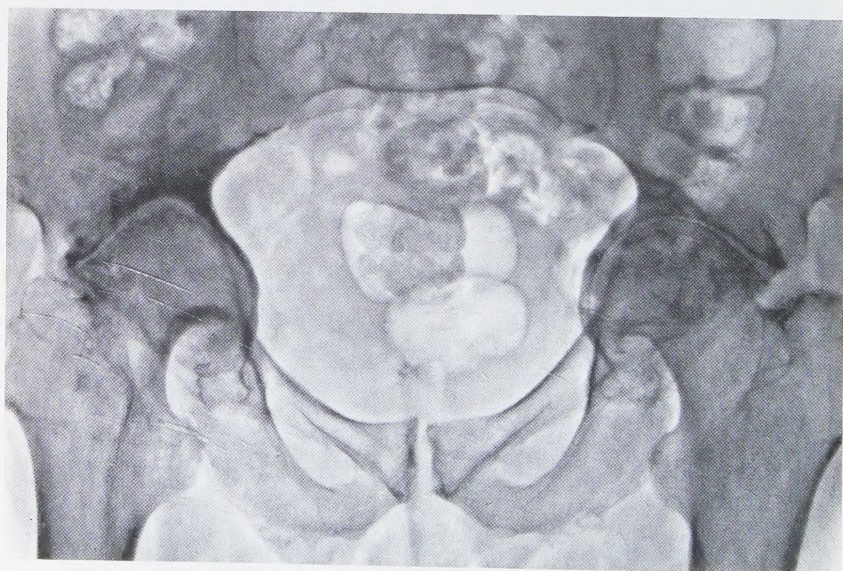


Abb. 7. Beckenaufnahme: schwere Arthronose und Protrusio acetabuli der Hüftgelenke. Arthronose der Symphyse. Kalkdichte Konkreme in der Prostata

positiv. Die quantitative, chromatographische Homogentisinsäurebestimmung ergab in einer 24 Std-Urinportion 1,65 g. Die Aminosäurenausscheidung im Urin, gemessen am ausgeschiedenen Amino-N der Aminosäuren, war normal. Ebenso war die Amino-N-Konzentration im Blut normal.

Blutbild. Hb 86%. Leukocyten 5700 in unauffälliger Verteilung im differenzierten Blutbild. Senkung 2/5 mm. Im Blutserum folgende Werte: Harnstoff 48 mg-%, Calcium 5,3 mVal/l, Kalium 4,2 mVal/l, Natrium 148 mVal/l, Chlorid 105 mVal/l, anorganische Phosphate 2,3 mVal/l, Bilirubin 1 mg-%, SGO-Transaminase 8 E, SGP-Transaminase 5 E, alkalische Phosphatase 3 E, Thymoltest 1,2 E, intravenöser Bromsulphaleintest: 3,9% Retention nach 45 min. Verzögerte intraduodenale Bromsulphaleinausscheidung nach 30 min.

In der A-Galle konnte keine Homogentisinsäure gefunden werden.

Familienanamnese

Unser Patient ist der einzige lebende Alkaptonuriker aus einer Familie, in der außer ihm selbst auch sein Bruder und seine Mutter von der gleichen Krankheit befallen waren. Der Bruder starb 1951 im Alter von 47 Jahren durch Suicid. Über ihn besitzen wir unveröffentlichte Aufzeichnungen von HANHART aus dem Jahre 1945, die eine schwere Ochronose beschrieben, sowie Röntgenbilder, auf denen neben den ochronotischen Gelenkveränderungen eine Protrusio acetabuli des linken Hüftgelenkes zu sehen ist. Über die Mutter sind keine Dokumente mehr vorhanden. Sie starb 1926 im Alter von 64 Jahren vermutlich an Herzinsuffizienz. Die Angehörigen berichten, daß sie ähnliche braune Flecken an Augen und an Händen aufgewiesen habe, wie sie bei unserem Patienten zu sehen sind. In ihren letzten Jahren sei sie wegen Versteifung und Gelenkschmerzen völlig bettlägerig gewesen. Nach diesen Angaben dürfen wir, wie schon HANHART 1945, annehmen, daß auch die Mutter unter einer Alkaptonurie gelitten hat. Bei der Schwester unseres Patienten und bei seinen fünf Kindern wurde durch qualitative Proben im Urin die Alkaptonurie ausgeschlossen. Von vier Enkelkindern liegt die Angabe vor, daß nie schwarze Flecken in den Windeln beobachtet worden sind. MAURIZIO, der seit über 20 Jahren das Bergell ärztlich betreut, kennt dort keine weiteren Fälle von Alkaptonurie. Die Frau des Patienten stammt aus einem anderen Landesteil (Kt. Waadt).

Weitere genealogische Untersuchung

Soglio, der Heimatort unseres Patienten, ist als Inzuchtgemeinde bekannt. Sie wurde unter der Leitung von HANHART durch HAUSER 1940 genealogisch erforscht, wobei folgende Erbkrankheiten gefunden wurden: Hämophilie (FONIO), familiäre Diplegia spastica infantilis, angeborene Taubstummheit. Unsere Fälle von Alkaptonurie wurden damals nicht erfaßt. HAUSER fand unter den endogamen Ehen dieses

Dorfes in 80% eine Konsanguinität bis zum 5. Grade. Aus den Zivilstandsbüchern, den Kirchenbüchern und dem sog. Codex Fasciati¹ (Urkundensammlung mit Stammtafeln, angelegt von GAUDENZ FASCIATI, 1689—1737, Notar im Bergell) konnten wir den Stammbaum unserer Fälle in mehreren Linien über mehr als 400 Jahre bis zu 13 Generationen zurückverfolgen, wobei für beide betroffenen Generationen

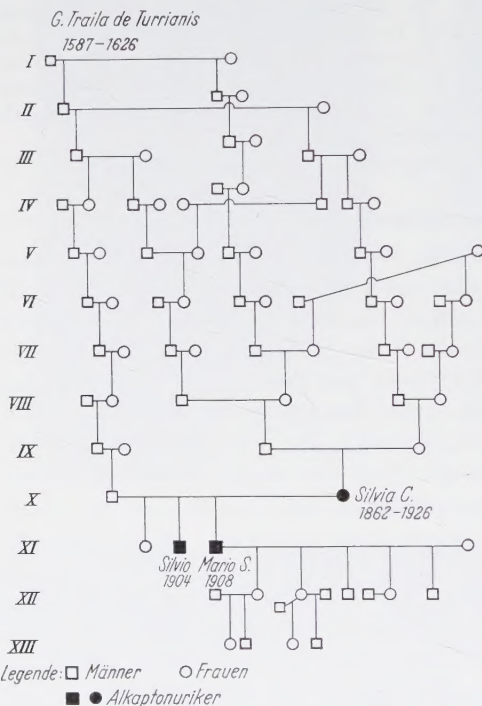


Abb. 8. Auszug aus dem Stammbaum unserer Patienten. Für die Eltern der Mutter unseres Patienten besteht 3fache Konsanguinität durch gemeinsame Eltern in den Generationen II, IV und V/VI. Die Eltern unseres Patienten sind ebenfalls 3fach verwandt durch gemeinsame Eltern in den Generationen I, II und III

eine mehrfache Konsanguinität der Eltern gefunden worden ist. Mit einer Ausnahme treffen sich diese zur Konsanguinität führenden Aszendenzen in einem Stammelternpaar: Gaudenz Traila de Turrianis de Soglio, 1587 bis 1628, und Maria, filia Petri Zanin. Abb. 8 zeigt einen Auszug aus dem Stammbaum mit den Linien, die zur Konsanguinität der Eltern der drei Alkaptonuriker führen.

Epikrise

Ein aus einer stark mit Verwandtenehen belasteten Familie stammender 55jähriger Alkaptonuriker bemerkte 20jährig die ersten Zeichen seiner Krankheit. Mit 26 Jahren traten die ersten Symptome der alkaptonurischen Ochronose auf. Diese hat sich seither

zu einem klinisch eindrücklichen Vollbild mit folgenden Manifestationen entwickelt: Pigmentationen an Skleren, Gesichtshaut, Händen und an einigen Stellen durchschimmernd im Knorpelgewebe, deformierende Spondylosen und Arthrosen mit entsprechenden Gelenks- und Rückenschmerzen und Beweglichkeitseinschränkung, Prostatakonkremente sowie Verdacht auf Aortensklerose. Dazu bestehen Anhaltspunkte für Gallenblasenkonkremente. In der Familie sind insgesamt drei Fälle von Alkaptonurie in zwei aufeinanderfolgenden Generationen bekannt.

¹ Es stand uns ein von HANHART angefertigter Auszug zur Verfügung.

Diskussion unseres Falles

Die Diagnose einer alkaptonurischen Ochronose konnte bei unserem Patienten durch den Homogentisinsäurenachweis im Urin bestätigt werden. Der *Erbgang* mit der Übertragung von Mutter auf zwei von drei Kindern entspricht eigentlich einem dominanten Erbgang. Da jedoch bei der Alkaptonurie allgemein eine rein recessive Vererbung angenommen wird, vermuten wir bei unseren Fällen eine *Pseudodominanz* bei recessivem Erbgang. Diese Annahme wird durch folgende zwei Tatsachen unterstützt: 1. Alle fünf Kinder unseres Patienten sind gesund, was wir einerseits bei recessiver Vererbung erwarten müssen, und was andererseits bei dominanter Vererbung nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:32 vorkommen kann. 2. Da für die Eltern beider betroffenen Generationen je eine 3fache Konsanguinität gefunden werden konnte, besteht die Voraussetzung dafür, daß sie heterozygote Genträger waren (selbstverständlich mit Ausnahme der homozygoten Mutter unseres Patienten). Anhand des Stammbaumes läßt sich vermuten, daß bereits der genannte Stammvater, Gaudenz Traila de Turrianis, 1587—1626, ein heterozygoter Träger des Alkaptonuriegens gewesen war.

Die Pigmentationen, die Arthrosen, die generalisierte Spondylose, die Prostatakonkremente und die Aortensklerose bieten in unserem Falle das Bild der Ochronose in seltener Vollständigkeit. Die Schwere der Schädigung des Bindegewebes zeigt sich in den starken Veränderungen an der Wirbelsäule und an den Gelenken. Als sonst seltene Lokalisation (CERVANASKY) sind hier auch die Sprunggelenke betroffen. Das Sichtbarwerden des Pigmentes im Trommelfell wurde bisher nicht beschrieben.

Eine typische Anamnese mit Gallenkoliken sowie die fehlende Kontrastdarstellung der Gallenblase lassen auf Gallenblasenkonkremente schließen. Da der Homogentisinsäurenachweis in der Galle negativ war, vermuten wir, daß kein Kausalzusammenhang zwischen den Gallenkonkrementen und der Alkaptonurie besteht, im Gegensatz zu den Konkrementen der ableitenden Harnwege. CERVANASKY et al. u. HALL et al. kamen zu demselben Schluß, da in ihrem Krankengut die Häufigkeit von Gallensteinträgern bei Alkaptonurikern derjenigen bei der Gesamtbevölkerung entsprach.

Die Protrusio acetabuli der Hüftgelenke, die einseitig auch beim ebenfalls an einer alkaptonurischen Ochronose leidenden Bruder des Patienten bestanden hatte, ist einzigartig. Sie kann bei Fehlen entsprechender Beobachtungen in der Literatur ohne pathologisch-anatomische Überprüfung zunächst nicht der Ochronose zugeordnet werden. Eine sekundäre Entstehung als Folge der Hüftarthrose ist aber möglich (SCHINZ et al., TESKE u. SIEGENTHALER).

Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Alkaptonurie

Homogentisinsäurenachweis. Im Urin gibt es mehrere qualitative Proben (SCHREIER). Die meisten davon beruhen auf der reduzierenden Eigenschaft der Homogentisinsäure und auf der Entstehung eines schwarzen Farbstoffes, des Alkaptons, durch deren Oxydation und Polymerisation. Diese Reduktionsproben entsprechen demjenigen des Zuckernachweises, werden aber bereits in der Kälte positiv. Der wesentliche Unterschied zum Zuckernachweis besteht in der fehlenden Gärung und der fehlenden Drehung des polarisierten Lichtes. Ein brauchbarer Test ist bereits die Schwarzfärbung des alkalisierten Urines an der Luft. Silbersalze werden reduziert. FeCl_3 ruft eine schnell verschwindende Blauverfärbung hervor. Millons Reagens ergibt einen gelbroten Niederschlag.

Zur quantitativen Homogentisinsäurebestimmung gibt es u. a. eine papierchromatographische, eine colorimetrische, eine jodometrische Methode. Die gebräuchlichste ist die papierchromatographische.

Der Fishberg-Test. FISHBERG gab 1942 einen einfachen Test zum qualitativen Nachweis der Homogentisinsäure im Urin an:

Stark alkalisierter Urin wird auf einen belichteten Photo- oder Röntgenfilm geträufelt, wobei bei Alkaptonurie sofort eine Schwarzfärbung des Filmes eintreten soll. Wir haben diesen Versuch mit dem Urin unseres Patienten durchgeführt und ebenfalls diese Schwarzfärbung beobachtet. Die Kontrollen mit Urin von Gesunden ergaben aber überraschenderweise dieselbe Reaktion. Selbst Verdünnungsreihen zeigten keinen Unterschied. Auch im zeitlichen Auftreten der Färbung ließ sich keine sichere Differenz finden. Schließlich konnten wir mit Natronlauge allein dieselbe Schwärzung erreichen, und zwar mit zunehmender Konzentration rascher und intensiver. Worin der Unterschied zu den Ergebnissen von FISHBERG begründet ist, können wir nicht angeben (andere Beschaffenheit der heute verwendeten Photofilme?).

Die Probe wird offenbar bereits durch das Alkalinisieren positiv, so daß sie *nicht* als Homogentisinsäurenachweis *gebraucht* werden kann.

Das Krankheitsbild der Ochronose

Bis ins junge Erwachsenenalter ist das typische Verhalten des Urines einziges Symptom der Alkaptonurie: Schwarzfärbung des Urines beim Stehenlassen an der Luft. Beim Kleinkind wird man durch schwarze Flecken in der Wäsche auf die Krankheit aufmerksam. Die Patienten fühlen sich in den ersten Lebensjahren völlig gesund. Später treten Beschwerden auf durch degenerative Veränderungen an den Gelenken. Sie sind sekundär und beruhen auf der Einlagerung von Homogentisinsäurederivaten ins Gewebe (Ochronose). Klinisch treten dabei folgende Hauptsymptome auf:

1. *Pigmenteinlagerungen* als braunschwarze Flecken in den Skleren, schwarze Punkte in den Corneae, großflächige Verfärbungen an den

meistbeanspruchten Stellen von Händen und Füßen sowie mehr diffuse Pigmentationen der Gesichtshaut, seltener der Axillar- und Inguinalhaut, Braunfärbung der Trommelfelle und Durchschimmern von schwarzgefärbten Knorpelteilen an Ohrmuscheln, Nasenschleimhaut, Larynx und Trachea.

2. Degenerative Wirbelsäulen- und Gelenkveränderungen, die allgemein auch als *Osteochondritis ochronotica* bzw. als *Osteoarthritis deformans ochronotica* (SCHINZ et al.) bezeichnet werden, obschon entzündliche Veränderungen höchstens sekundär auftreten. Klinisch unterscheiden sie sich nicht von unspezifischer Osteochondrose und Arthrose, es sei denn durch ihr frühzeitiges Auftreten und ihre außerordentlich starke Ausbildung. Auch röntgenologisch sind die Veränderungen nur quantitativ von unspezifischen degenerativen Veränderungen zu unterscheiden (KLAUS et al., NÄGELE, POMERANZ et al., SCHINZ et al., TESKE u. SIEGENTHALER). Immerhin ist das Bild der ochronotisch veränderten Wirbelsäule mit der Kalkschicht in den hochgradig verschmälerten Zwischenwirbelscheiben und die extreme arthronotische Gelenkveränderung mit Verkalkungen in der Gelenkkapsel und an den Bandansätzen sowie die vom Gelenk unabhängigen Knochencysten (SCHINZ et al.) in ihrer Gesamtheit pathognomonisch. Die Discusdegeneration kann bis zur knöchernen Überbrückung gehen (OTT, TESKE u. SIEGENTHALER). Die Hand-, Finger- und Zehengelenke zeigen weder klinisch noch röntgenologisch Veränderungen.

3. Disposition zu *Konkrementbildung in den ableitenden Harnwegen* (Nierenbecken, Blase, Prostata, Urethra). Die Steine bestehen vorwiegend aus Calciumsalzen, enthalten aber auch einen schwarzen Farbstoff. Sie sind entsprechend ihrem Kalkgehalt röntgenologisch sichtbar (BAUER, KLAUS et al., WAGNER et al., YOUNG). In einigen Fällen führten Pigmentablagerungen in den Nierentubuli (Intraepithelial und im Lumen) wie bei der Nephrocalcinose zu Nierenversagen (BOYD, COOPER u. MORAN, SMITH et al., STEIGER).

4. Eine Häufung von *sklerotischen Herzklappenveränderungen*, vorwiegend an den Aortenklappen (O'BRIEN et al., GALDSTON, WAGNER et al.).

Von diesen meist im 4. Lebensjahrzehnt auftretenden Symptomen zeigen sich die sichtbaren Pigmentationen häufig zuerst. Früheres Auftreten der Symptome ist selten (CERVANASKY et al.). Nicht jede Alkaptonurie führt unbedingt zur manifesten Ochronose (SCHREIER).

Pathologisch-anatomische Befunde

Sektionen (BAUER, O'BRIEN et al., COOPER u. MORAN, LICHTENSTEIN u. KAPLAN, VIRCHOW, WAGNER et al.) ergaben folgende, die klinischen Befunde ergänzende Resultate: Sämtliche Knorpel sind schwarz gefärbt, also auch an denjenigen Gelenken, wo keine Arthrosen bestehen. Starke Pigmenteinlagerungen finden sich

in den atheromatösen Plaques der großen Gefäße und in den Herzklappen. Die Gefäßsklerose ist auffallend stark ausgeprägt. Wohl bevorzugen die Pigmenteinlagerungen quantitativ eindeutig das mesenchymale Gewebe, doch kann bei histologischer Untersuchung Pigment in kleinerer Menge praktisch in allen Körpergeweben gefunden werden, z. B. im Epithel der Nierentubuli, in Leberzellen, im Myokard, in Gefäßwänden, in Phagocyten usw. Die Verteilung in den einzelnen Geweben ist nicht gleichmäßig. So ist z. B. beim Gelenkknorpel nur die Matrix der trabeculären Schicht pigmentiert, während die tangential Schicht, die die Gelenkfläche bildet, nur wenig intracellulär gelegenes Pigment enthält. In Gebieten starker Pigmentansammlung sind Zellnekrosen auffallend häufig. Die skleralen Pigmentflecken lokalisieren sich vorwiegend in der Sklera selbst, doch finden sich auch Pigmentkörner in der Episklera (ASHTON et al., RONES).

Therapie

Eine kausale Therapie, die auf dem Ersatz der Homogentisinase beruhen müßte, gibt es noch nicht. Versuche mit Leberhydrolysaten zeigten keine sicheren Erfolge (GALDSTON et al., KLEIN u. BLOCH). Eine Diät ohne aromatische Aminosäuren ist nicht möglich, da das Phenylalanin eine essentielle Aminosäure ist. Tyrosinarme Diät ist nie langjährig durchgeführt worden. Der große Aufwand dafür während jahrzehntelanger, beschwerdefreier Zeit läßt diese Maßnahme auch kaum durchführbar erscheinen. Die früher angewendete Vitamin C-Therapie beruhte auf falschen Voraussetzungen. Mit Vitamin C läßt sich die Schwarzfärbung des Urines verhindern, die Homogentisinsäureausscheidung bleibt aber bestehen (LESLIE, SEALOCK et al.). Im Gegensatz dazu werden die Homogentisinsäureausscheidung bei experimenteller Alkaptonurie im Tierversuch und die Tyrosinabbaustörung bei Frühgeburten durch Vitamin C günstig beeinflusst (LEVINE, SEALOCK u. SILBERSTEIN). Die Therapie der ochronotischen Veränderungen ist symptomatisch. Sie entspricht der üblichen Therapie der arthronotischen Veränderungen.

Überblick über die Geschichte der Alkaptonurie.

Stand der heutigen Kenntnisse

Schon im 16. und 17. Jahrhundert wurde wiederholt über Patienten berichtet, deren Urin schwarz gefärbt war. Die eigentliche Erforschung der Krankheit begann mit BÖDECKER, der 1859 feststellte, daß der Urin eines Patienten bei Alkalizusatz schwarz wurde. Er prägte den Begriff „Alkapton“ in der Annahme, daß dieser Stoff durch Aufnahme von Alkali entstehe. Unabhängig davon beschrieb VIRCHOW 1866 eine schwarze Verfärbung der Knorpel bei einer Obduktion. Er nannte diese Veränderung Ochronose. Der Zusammenhang zwischen Alkaptonurie und Ochronose wurde 1902 von ALBRECHT erkannt. Vorher war es schon WOLKOW u. BAUMANN gelungen, die im Urin ausgeschiedene Substanz chemisch zu identifizieren. Sie bezeichneten sie wegen ihrer

Ähnlichkeit zur Gentisinsäure als Homogentisinsäure. Nachdem festgestellt, daß es sich bei der Alkaptonurie um eine Störung im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren handle, konnte anhand dieser

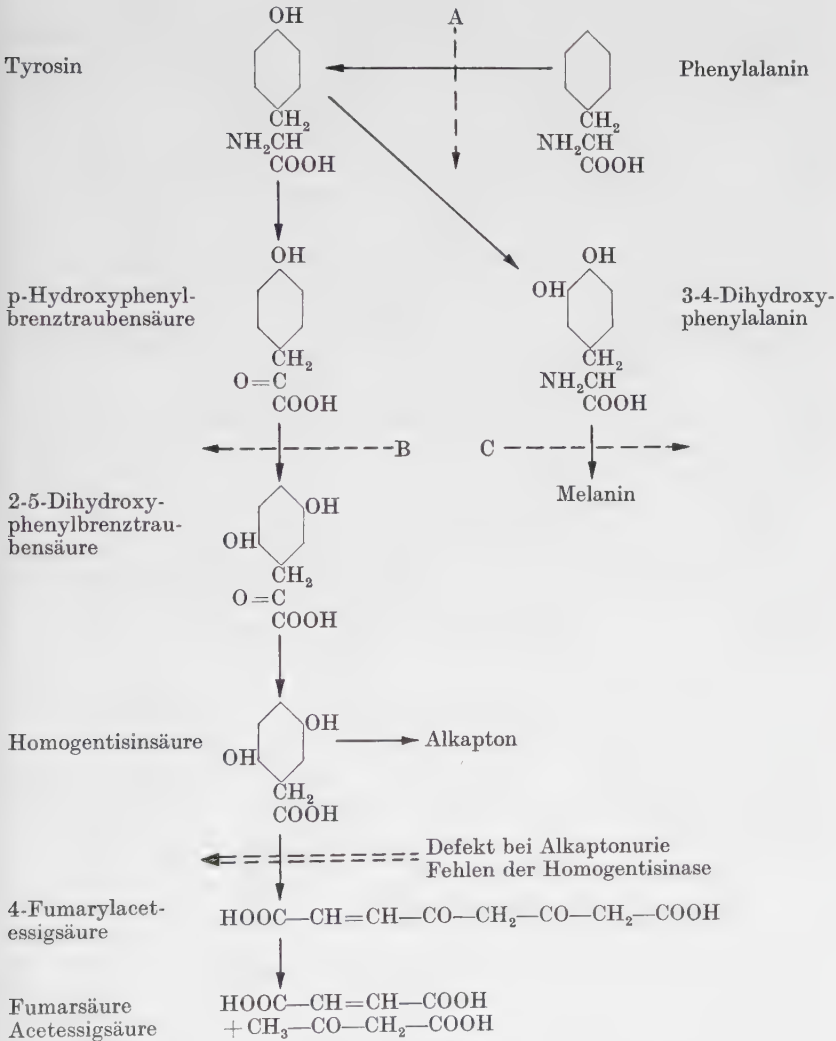


Abb. 9

Krankheit der physiologische Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren aufgeklärt werden (NEUBAUER) (Abb. 9).

Der Abbau des Tyrosins bleibt auf der Stufe der Homogentisinsäure stehen, da die Aufspaltung des Phenolringes nicht möglich ist. Die dadurch im Organismus anfallende Homogentisinsäure wird im Urin

und in kleiner Menge auch im Schweiß ausgeschieden. Diese Ausscheidung variiert in ihrer Quantität je nach der Ernährung, meist werden Werte um 3—6 g/24 Std angegeben (z. B. POMERANZ et al., STEIGER, WAGNER et al.). Die Konzentration im Blut ist gering (O'BRIEN et al.). Die Homogentisinsäure ist farblos, die schwarze Farbe entsteht durch Oxydation und Polymerisation der Homogentisinsäure im alkalischen Milieu (im Urin beim Stehenlassen, in geringem Maße offenbar auch in gewissen Körpergeweben). Diese Reaktion entspricht der Melaninbildung aus Dihydroxyphenylalanin. Das Polymerisat der Homogentisinsäure, das sog. Alkapton, ist jedoch nicht identisch mit dem Melanin.

Die genetische Erforschung der Alkaptonurie begann mit GARROD, der 1899 schloß, daß es sich um eine angeborene Störung handeln muß. BATESON (1902) nahm eine recessiv vererbte Krankheit an, wobei er die Mendelschen Erbgregeln hier zum ersten Mal beim Menschen anwandte. Der von BATESON vermutete Erbgang, nämlich die einfach recessive, autosomale Vererbung, hat sich seither immer wieder bestätigt (HOGGEN et al., HANHART et al., KNOX, MILCH). HANHART fand anhand einer Zusammenstellung der damals publizierten Fälle ein Verhältnis der Anzahl der Alkaptonuriker mit gesunden Eltern zur Anzahl ihrer gesunden Geschwister von annähernd 1:3 (unter Berücksichtigung der Weinbergischen Geschwisterregel¹), wie es nach den Mendelschen Erbgregeln bei recessivem Erbgang zu erwarten ist. Wir haben in einer Zusammenstellung neuerer Publikationen mit familienanamnestischen Angaben dieses Verhältnis bestätigt gefunden. Die Genhäufigkeit wird mit 1:200 angegeben, die Morbidität mit 1:200000 (KNOX). Nach früheren Angaben konnte man glauben, die Krankheit bevorzuge das männliche Geschlecht (HANHART), in neueren Zusammenstellungen sind jedoch beide Geschlechter in ausgeglichener Zahl vertreten, so daß die früheren Zahlen auf einer einseitigen statistischen Erfassung beruht haben dürften (KNOX).

Neben dem recessiven wurde früher in vereinzelt Fällen auch ein dominanter Erbgang angenommen, da einige der bekannten Stammbäume eine solche Interpretation zuließen (ORSI, OSLER, FROMHERZ, UMBER u. BÜRGER, PIETER WHITE et al., MILCH u. MILCH). Nach KNOX halten diese Stammbäume einer Kritik in bezug auf den dominanten Erbgang nicht stand, mit Ausnahme desjenigen von PIETER. Aber auch bei diesem kann eingewendet werden, daß Verwandtenehen nicht ausgeschlossen worden sind. Dieser Einwand wird dadurch bekräftigt, daß die Fälle von MILCH, die aus derselben Gegend stammen, sich durch mehrfache Blutsverwandtschaft der Eltern auszeichnen und einen rein recessiven Erbgang aufweisen. Allem nach wird man in Zukunft den recessiven Erbgang allein als bewiesen ansehen können (KNOX, SCHREIER).

¹ Bei der statistischen Erfassung des Verhältnisses zwischen Gesunden und Kranken in bezug auf ein recessives Merkmal entsteht dadurch ein Fehler, daß merkmalsfreie Geschwisterschaften mit heterozygoten Eltern nicht miterfaßt werden. Dies wird dadurch korrigiert, daß pro Geschwisterschaft ein Merkmals-träger als Indicator für die Genkonstellation der Eltern benützt wird. Bei der abschließenden Berechnung darf dieser nicht mitgezählt werden. Ausgehend von der Genkonstellation der Eltern kann dann eine statistisch fehlerfreie Genverteilung unter den übrigen Kindern erwartet werden (LENZ).

Mit der Feststellung der Stoffwechselstörung und des Erbganges war die Krankheit bereits vor 50 Jahren im wesentlichen erfaßt worden. Im Mittelpunkt der neueren Forschung steht die Aufklärung der Pathogenesen der Stoffwechselläsion und der ochronotischen Veränderungen.

Ein homogentisinsäurespaltendes Ferment wurde zuerst 1950 bei Bakterien festgestellt (SUDA u. TAKEDA). Später fand man diese Homogentisinase auch in der Rattenleber. Die für die Alkaptonurie entscheidenden Untersuchungen beim Menschen führten LADU u. Mitarb. durch. Sie stellten das völlige Fehlen der Homogentisinaseaktivität im Lebergewebe eines Alkaptonurikers fest, alle übrigen Fermente für die Tyrosinabbaureihe waren vorhanden. Entsprechende Untersuchungen mit demselben Resultat wurden später von derselben Arbeitsgruppe mit Nierengewebe durchgeführt (ZANNONI et al.). Somit ist die Alkaptonurie zu den Krankheiten mit „inborn error of metabolism“ zu zählen, was bereits vor mehr als 50 Jahren von GARROD vermutet worden ist. Die Pathogenese der Ochronose ist noch nicht geklärt. Wegen der offensichtlichen Bevorzugung des kollagenen Bindegewebes einschließlich des Knorpels ließ man in Versuchen Homogentisinsäure auf dieses Gewebe einwirken. Dabei fand GREILING, daß Alkapton, d. h. die oxydierte und polymerisierte Homogentisinsäure, die Wirkung von proteolytischen Fermenten (z. B. Hyaluronidase) auf Kollagensubstanz hemmt. Eine ähnliche Wirkung wurde auch für Phenol und Gentisinsäure gefunden. Es ist möglich, daß die degenerativen Veränderungen bei der Ochronose zumindest teilweise durch diese Wirkung bedingt sind.

Verwandte Stoffwechselstörungen

Im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren gibt es beim Menschen neben der Alkaptonurie noch andere, vererbte Störungen, die ebenfalls auf dem Fehlen eines einzigen Enzymes beruhen und deshalb auch zu den Krankheiten mit „inborn error of metabolism“ gezählt werden: Die phenylpyruvische Idiotie, bei der Phenylalanin nicht zu Tyrosin umgewandelt werden kann (Abb. 9 A), die Tyrosinose, wo der Tyrosinabbau bereits eine Stufe nach dem Tyrosin blockiert ist (Abb. 9 B), und der Albinismus, wo die Melaninbildung aus Dihydroxyphenylalanin, einem Derivat des Tyrosins, gestört ist (Abb. 9 C).

Außer der vererbten Alkaptonurie gibt es seltenerweise andere, nicht hereditäre Störungen mit Ausscheidung von Abbauprodukten des Tyrosins infolge Insuffizienz der entsprechenden Enzymsysteme: Bei Säuglingen, insbesondere bei Frühgeburten, ist der Tyrosinstoffwechsel offenbar noch nicht voll leistungsfähig. Es kann zur Ausscheidung von Abbaustoffen des Tyrosins kommen, meist Vorstufen der Homogentisinsäure, die im Urin die Homogentisinsäureproben positiv erscheinen

lassen. Eine eigentliche Alkaptonurie entwickelt sich dabei meist nicht. Vitamin C hat einen günstigen Einfluß auf diese Störung (KRETCHMER et al., LEVINE). Eine entsprechende Störung läßt sich beim Meerschweinchen durch Vitamin C-Mangel und Tyrosinbelastung hervorrufen (SEALOCK u. SILBERSTEIN). Bereits beim Gesunden kann extreme Tyrosinbelastung eine Homogentisinsäureausscheidung bewirken (ABDERHALDEN). FURNISS berichtet über eine vorübergehende Alkaptonurie bei einem an Hepatitis erkrankten Patienten.

Differentialdiagnose

1. *Differentialdiagnose der schwarzen Urinfarbe.* a) Außer der Alkaptonurie führt auch die Melaninurie zu schwarzer Harnfarbe. Sie kann bei ausgedehnten Metastasierungen eines malignen Melanomes, besonders nach Bestrahlung von Tumormassen beobachtet werden. Analog der Alkaptonurie kann sich auch hier die schwarze Farbe durch einen oxydativen Prozeß erst beim Stehenlassen des Urins bilden (LINSEL u. RAPER, ROTHMAN).

b) Eine langsame Schwarzverfärbung des Urins wurde ferner nach intramuskulären Injektionen des Eisenpräparates Jektofer beobachtet. Sie wurde auf fermentative Wirkung von Bakterien zurückgeführt und benötigte bis zu 24 Std (BOYLE et al.).

2. *Differentialdiagnose der Ochronose.* a) Eine Ochronose, die sich in keiner Weise von der alkaptonurischen unterscheidet, wurde früher nach langjähriger Carbolsäuretherapie von Ulcera cruris gefunden (PICK, POPE). Heute ist diese exogene Ochronose kaum mehr anzutreffen (WOOLLEY). THOMAS beschrieb 1961 einen analogen Fall, der durch Resorcinsalbe verursacht worden war.

b) Nach langjähriger Malariatherapie mit Atebrin wurden neben der regelmäßig auftretenden citronengelben Hautfarbe seltenerweise auch ochronoseähnliche Pigmentationen beobachtet. Sie sind ähnlich lokalisiert wie bei der echten Ochronose, unterscheiden sich aber in typischer Weise durch Mitbeteiligung des harten Gaumens. Diese Veränderungen nach Atebrin erwiesen sich als reversibel (LUDWIG et al., LUTTERLOH u. SHALLENBERGER, SUGAR u. WADDELL).

3. Die röntgenographischen Veränderungen bei Ochronose sind vor allem von unspezifischen degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenkveränderungen zu unterscheiden. Dabei bestehen, wie bereits erwähnt, nur quantitative Unterschiede.

Die Chondrocalcinosis articularis (sog. Pseudogicht) kann ähnliche Röntgenbilder von Wirbelsäule und Gelenken zeigen, sofern es sich um eine generalisierte Form handelt (ZITNAN u. SITAJ). Ein Unterschied besteht darin, daß die Kalkeinlagerung in die Gelenkknorpel und in die Disci als primäre Störung der Chondrocalcinosis schon vor den dege-

nerativen Veränderungen sichtbar ist, während bei der Ochronose Kalkeinlagerungen erst sekundär in die bereits degenerativ veränderten Gewebe erfolgt.

Prinzipielle morphologische und lokalisatorische Unterschiede bestehen hingegen gegenüber den rheumatischen und neuropathischen Gelenkleiden, gegenüber der Gicht, wie auch gegenüber der Arthropathie bei Hämophilie. Wir verweisen auf die Lehrbücher der Röntgenologie.

Zusammenfassung

Klinische Darstellung eines Falles von ausgeprägter alkaptonurischer Ochronose mit den typischen pathologischen Befunden. Der immer wieder angewandte „Fishbergtest“ mit Photopapier zum Homogentisinsäurenachweis erwies sich als unbrauchbar. Ein negativer Homogentisinsäurebefund in der Galle wurde erstmals erbracht. Bisher nicht beschrieben wurde eine von uns beobachtete braune Pigmentierung des Trommelfelles. Die genealogische Untersuchung unterstützt die Annahme einer recessiven Vererbung mit Pseudodominanz über zwei Generationen. Es wird eine Übersicht über die Geschichte und den heutigen Stand der Alkaptonurie- und Ochronoseforschung gegeben. Eingehen auf die Differentialdiagnose der drei Hauptsymptome: Alkaptonurie, Pigmentationen und Gelenkveränderungen.

Literatur

- ABDERHALDEN, E.: Bildung von Homogentisinsäure nach Aufnahme großer Mengen von l-Tyrosin. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **77**, 454 (1912).
- ALBRECHT, H.: Über Ochronose. *Z. Heilk.* **23**, 366 (1902).
- ASHTON, N., J. G. KIRKER, and F. S. LAVERY: Ocular findings in a case of hereditary ochronosis. *Brit. J. Ophthalm.* **48**, 405 (1964).
- BATESON, W., and E. R. SAUNDERS: Report to the evolution committee of the Royal Society **1**, 133 (1902). Zit. nach H. H. HENNEMANN u. H. KRAUSE: Alkaptonurie mit Ochronose. *Med. Welt* **29**, 1549 (1964).
- BAUER, O.: Über Steinbildungen in den Harnwegen bei Ochronose (Lithiasis ochronotica). *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.* **41**, 451 (1928—1930).
- BÖDECKER, C.: Über das Alkapton, ein neuer Beitrag zur Frage: Welche Stoffe des Harnes können Kupferreduktion bewirken? *Z. rat. Med.* **7**, 130 (1859).
- BOYD, W.: *Textbook of pathology*, VII. ed., p. 405. Philadelphia: Lea & Febiger 1961.
- BOYLE, D., A. W. DELLIPIANI, J. A. OWEN, D. A. SEATON, and R. W. TONKIN: Black urine after „Jektofer“ injections. *Brit. med. J.* **1964** **1**, 285.
- CERVANASKY, J., S. SITAS, and T. URBANEK: Alkaptonuria and ochronosis. *J. Bone Jt Surg. A* **41**, 1169 (1959).
- COOPER, J. A., and T. I. MORAN: Studies on ochronosis. I. Report of a case with death from ochronotic nephrosis. *Arch. Path.* **64**, 46 (1957).
- FISHBERG, E. H.: The instantaneous diagnosis of alkaptonuria on a single drop of urine. *J. Amer. med. Ass.* **119**, 882 (1942).
- FONIO, A.: Der neue hämophile Stammbaum Pool-Pool aus Soglio, Bergell (Kt. Graubünden). *Z. klin. Med.* **125**, 129 (1933).

- FROMHERZ, K.: Über Alkaptonurie. Inaug.-Diss. Freiburg 1908.
- FURNISS, H. D.: Alkaptonuria, with case report. *J. Mt Sinai Hosp.* **4**, 720 (1938).
- GALDSTON, M., M. STEELE, and K. DOBRINER: Alcaptonuria and ochronosis. *Amer. J. Med.* **13**, 432 (1952).
- GARROD, A. E.: A contribution to the study of alkaptonuria. *Med.-chir. Trans.* **82**, 369 (1899).
- Inborn errors of metabolism, I. ed. p. 41. London: H. Froude, Hodder & Stoughton 1909.
- GREILING, H.: Beitrag zur Entstehung der Ochronose bei Alkaptonurie. *Klin. Wschr.* **35**, 889 (1957).
- HALL, W. K., K. R. HAWKINS, and G. P. CHILD: Inheritance of alkaptonuria in large American families. *J. Hered.* **41**, 23 (1950).
- HANHART, E.: Erbpathologie des Stoffwechsels. In: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. IV/2, S. 784. Berlin: Springer 1940.
- HAUSER, K.: Genealogische und erbbiologische Bestandsaufnahme eines Inzuchtdorfes in der Südostschweiz. Inaug.-Diss. Zürich 1940.
- HOGBen, L., R. L. WORRAL, and J. ZIEVE: The genetic basis of alcaptonuria. *Proc. roy. Soc. Edinb.* **52**, 265 (1932).
- KLAUS, E., V. KRIZEK u. Z. VRANESIE: Die Ochronose der Wirbelsäule im Röntgenbild. *Fortschr. Röntgenstr.* **95**, 242 (1961).
- KLEIN, O., u. K. BLOCH: Beseitigung der Alkaptonurie durch parenterale Zufuhr von Leberextrakten. *Klin. Wschr.* **15**, 1684 (1936).
- KNOX, W. E.: Sir Archibald Garrod's "Inborn errors of metabolism". II Alkaptonuria. *Amer. J. hum. Genet.* **10**, 95 (1958).
- KRETCHMER, N., S. Z. LEVINE, H. McNAMARA, and H. L. BARNETT: Certain aspects of tyrosine metabolism in the young. I. The development of the tyrosine oxidizing system in human liver. *J. clin. Invest.* **35**, 236 (1956).
- LA DU, B. N., V. G. ZANNONI, L. LASTER, and J. E. SEEGMILLER: The nature of the defect in tyrosine metabolism in alkaptonuria. *J. biol. Chem.* **230**, 251 (1958).
- LENZ, W.: *Medizinische Genetik*, I. Aufl., S. 47. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- LESLIE, A.: Alkaptonuria with hyperuricemia. *Arch. intern. Med.* **71**, 68 (1943).
- LEVINE, S. Z.: Tyrosine and phenylalanine metabolism in infants and the role of vitamine C. *Harvey Lect.* **42**, 303 (1946—1947).
- LICHTENSTEIN, L., and L. KAPLAN: Hereditary ochronosis, pathologic changes observed in 2 necropsied cases. *Amer. J. Path.* **30**, 99 (1954).
- LINSEL, L., and H. S. RAPER: The chromogen of melanuria. *Biochem. J.* **29**, 76 (1935).
- LUDWIG, G. D., J. F. TOOLE, and J. C. WOOD: Ochronosis from quinacrine. *Ann. intern. Med.* **59**, 378 (1963).
- LUTTERLOH, C. H., and P. L. SHALEBERGER: Unusual pigmentations developing after prolonged suppressive therapy with quinacrine hydrochloride. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **53**, 349 (1946).
- MILCH, R. A.: Studies of alkaptonuria: Inheritance of 47 cases in 8 highly inter-related Dominican kindreds. *Amer. J. hum. Genet.* **12**, 76 (1960).
- Studies of alkaptonuria: A genetic study of 58 cases occurring in 8 generations of 7 inter-related Dominican kindreds. *Arthr. and Rheum.* **4**, 131 (1961).
- , and H. MILCH: Dominant inheritance of alkaptonuria. *Acta Genet. (Basel)* **7**, 178 (1957).
- NÄGELE, E.: Röntgenbefunde bei Alkaptonurie. *Fortschr. Röntgenstr.* **87**, 523 (1957).
- NEUBAUER, O.: Intermediärer Eiweißstoffwechsel. In: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, I. Aufl., Bd. V, S. 671. Berlin: Springer 1928.

- O'BRIEN, W. M., W. G. BANFIELD, and L. SOKOLOFF: Studies in the pathogenesis of ochronotic arthropathy. *Arthr. and Rheum.* **4**, 137 (1961).
- ORSI, F.: Curiosita cliniche. Tre individui di una stessa famiglia colpiti di pirocatechinuria. *Gazz. med. lombarda* **48**, 115 (1889).
- OSLER, W.: Ochronosis: The pigmentation of cartilages, sclerotics and skin in alkaptonuria. *Lancet* **1904 I**, 10.
- OTT, V. R.: Röntgenologische Beobachtungen bei Ochronosis. *Z. Rheumaforsch.* **15**, 65 (1956).
- PICK, L.: Über die Ochronose. *Berl. klin. Wschr.* **43**, 478, 509, 556, 591 (1906).
- PIETER, H.: Une famille d'alcaptonuriques. *Presse méd.* **33**, 1310 (1925).
- POMERANZ, M. H., L. J. FRIEDMAN, and J. S. TUNICK: Roentgen findings in alkaptonuric ochronosis. *Radiology* **37**, 295 (1941).
- POPE, F. M.: A case of ochronosis. *Lancet* **1906 I**, 24.
- RONES, B.: Ochronosis oculi in alcaptonuria. *Amer. J. Ophthal.* **49**, 440 (1960).
- ROTHMAN, ST.: Studies on melanuria. *J. Lab. clin. Med.* **27**, 687 (1942).
- SCHINZ, H. R., W. E. BAENSCH, E. FRIEDL u. E. UEHLINGER: *Lehrbuch der Röntgendiagnostik*, V. Aufl., Bd. II/2, S. 1377. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- SCHREIER, K.: In: *Handbuch der Inneren Medizin*, IV. Aufl., Bd. VII/2, S. 854. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Alkaptonurie. In: F. LINNEWEH, *Erbliche Stoffwechselkrankheiten*, I. Aufl., S. 187. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1962.
- Die angeborenen Stoffwechselanomalien, S. 19. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- SEALOCK, R. R., M. GALDSTON, and J. M. STEELE: Administration of ascorbic acid to an alkaptonuric patient. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **44**, 580 (1940).
- , and H. E. SILBERSTEIN: The control of experimental alkaptonuria by means of vit. C. *Science* **90**, 517 (1939).
- STEIGER, U.: Ochronose. *Z. Rheumaforsch.* **22**, 367 (1963).
- SUDA, M., and Y. TAKEDA: Metabolism of tyrosine. I Applikation of successive adaption of bacteria for the analysis of the enzymatic breakdown of tyrosine. *J. Biochem. (Tokyo)* **37**, 375 (1950).
- — Metabolism of tyrosine. II. Homogenticinase. *J. Biochem. (Tokyo)* **37**, 381 (1950).
- SUGAR, H. S., and W. W. WADDELL: Ochronosislike pigmentation associated with the use of atabrine. *Illinois med. J.* **89**, 234 (1946).
- TESKE, H. J., u. D. SIEGENTHALER: Röntgendiagnose und Differentialdiagnose der alkaptonurischen Ochronose. *Fortschr. Röntgenstr.* **102**, 689 (1965).
- THOMAS, A. E., and M. A. GISBORN: Exogenous ochronosis and myxoedema from resorcinol. *Brit. J. Derm.* **73**, 378 (1961).
- UMBER, F., u. M. BÜRGER: Zur Klinik der intermediären Stoffwechselstörungen. *Dtsch. med. Wschr.* **39**, 2337 (1913).
- VIRCHOW, R.: Ein Fall von allgemeiner Ochronose der Knorpel und knorpelähnlichen Theile. *Virchows Arch. path. Anat.* **37**, 212 (1866).
- WAGNER, L. R., J. L. KNOTT, R. A. MACHAFFIE, and J. R. WALSH: Clinical and pathological findings in ochronosis. *J. clin. Path.* **13**, 22 (1960).
- WHITE, A. G., J. G. PARKER, and F. BLOCK: Studies on human alcaptonuria. *J. clin. Invest.* **28**, 140 (1949).
- WOLKOW, M., u. E. BAUMANN: Über das Wesen der Alkaptonurie. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **15**, 228 (1891).
- WOOLEY, P. B.: Exogenous ochronosis. *Brit. med. J.* **1952 II**, 760.
- YOUNG, H. H.: Calculi of prostate associated with ochronosis and alkaptonuria. *J. Urol. (Baltimore)* **51**, 48 (1944).

ZANNONI, V. G., J. E. SEEGMILLER, and B. N. LA DU: Nature of the defect in alcaptonuria. *Nature (Lond.)* **193**, 952 (1962).

ZITNAN, D., and S. SITAJ: Chondrocalcinosis articularis. Section I: clinical and radiological study. *Ann. rheum. Dis.* **22**, 142 (1963).

Summary

A typical case of ochronosis with alcaptonuria is reported. The diagnostic test suggested by FISCHBERG for the presence of homogentisinic acid is not considered specific. Two previously not reported findings are described: the absence of homogentisinic acid in the bile and a brown pigmentation of the tympanic membrane. Genealogic studies suggest a recessive hereditary pattern with pseudo-dominance over two generations. A review is given of the history and the present concept of alcaptonuria and ochronosis.

Dr. D. SIEGENTHALER

Neurologische Poliklinik Kantonsspital Zürich
CH 8006 Zürich (Schweiz)

Wertvolle Mithilfe an der vorliegenden Arbeit verdanke ich

Herrn Prof. H. K. VON RECHENBERG, unter dessen Leitung diese Arbeit entstand,

Frau Dr. I. ANTENER, Vevey, und

Herrn Prof. H. BERGER, Innsbruck, für Homogentisinsäure- und Aminosäurebestimmungen, .

Herrn Prof. E. HANHART, Ascona, und

Herrn Prof. D. KLEIN, Genève, für Überlassung wertvollen genealogischen Materials,

Herrn Dr. R. MAURIZIO, für Überweisung des Patienten,

Herrn PD Dr. W. STRUPLER, St. Gallen, für Kontrolle der oto-rhino-laryngologischen Befunde und

Herrn cand. med. W. WITTWER, für die photographischen Aufnahmen.

